



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

RAFAELLA MORGANA LIMA DE CASTRO

EMULSÃO : UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

João Pessoa/PB

2014

RAFAELLA MORGANA LIMA DE CASTRO

EMULSÃO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca examinadora do curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal da Paraíba como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em farmácia.

Orientador: Prof. Msc. Pablo Queiroz Lopes

João Pessoa/PB

2014

C355e Castro, Rafaella Morgana Lima de.

Emulsão : uma revisão bibliográfica / Rafaella Morgana Lima de Castro. - - João Pessoa: [s.n.], 2014.

58f. : il.

Orientador: Pablo Queiroz Lopes.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Emulsão. 2. Emulsão múltipla. 3. Microemulsão. 4. Nanoemulsão

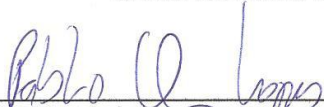
RAFAELLA MORGANA LIMA DE CASTRO

EMULSÃO : UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

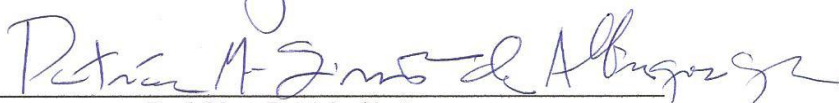
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca examinadora do curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal da Paraíba como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em farmácia.

Aprovado em: 02.12.14

BANCA EXAMINADORA



Prof. Msc. Pablo Queiroz Lopes
(Orientador)



Prof. Msc. Patricia Simões
(Examinadora)



Lucas de Oliveira Monte
(Examinador)

João Pessoa/PB

2014

Aos meus pais, pelo amor incondicional e pela
paciência.

A minha irmã Patricia, pela força e por me
encorajar todos os dias.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me mostrar que sou mais forte do que penso, por minha fortaleza, por nunca me abandonar e por sempre me dar sabedoria, paciência, motivação e fé para alcançar meus objetivos.

Aos meus pais, *Normando e Graça*, por nunca terem desistido de mim, pela educação, pela paciência, pela sabedoria ensinada, pelo amor e por me ensinarem o quanto vale a pena se esforçar.

A minha irmã Patrícia, por sempre estar presente em todos os momentos importantes da minha vida, pela dedicação, pelo amor e carinho.

A minha prima-irmã Thaís, por ser essa pessoa tão especial e por me amar mesmo eu estando longe, você é fundamental na minha vida.

A minha amiga-irmã-madrinha Débora, que a graduação me apresentou, obrigada por me aguentar durante esses 5 anos, sua presença foi fundamental.

A minhas todas as minhas amigas por serem meu ombro nos momentos de dificuldades, quando eu achava que não ia conseguir. Em especial Thuanne, Priscylla, Luara, Camilla, Larissa Pires, Larissa França, vocês foram muito importantes.

Ao meu orientador *Pablo Queiroz Lopes*, pela confiança, pelas broncas quando necessário, pelas conversas e ensinamentos.

A todos os professores do curso, que foram importantes na minha vida acadêmica e pessoal. Vocês foram meus espelhos. Agradeço a todos vocês que não mediram esforços em ajudar e acompanhar minha formação. Meu muito obrigada.

À minha família, por todo o orgulho transmitido em cada olhar confiante desde que eu fui aprovado no vestibular até hoje. Vocês são minha história. Obrigada por tudo.

À minhas sobrinhas Maírla e Lara, por me mostrarem sempre a pureza e doçura de ser criança, amo vocês.

À banca examinadora, nas pessoas de Patrícia Simões e Lucas de Oliveira Monte. Meus sinceros agradecimentos por sua disponibilidade e pelo enriquecimento da realização desta tão sonhada conquista.

Muito obrigada!

*“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades,
lembrai-vos de que as grandes coisas do homem
conquistadas do que parecia impossível.”*

(Charles Chaplin)

RESUMO

Emulsões são sistemas dispersos compostos de pelo menos duas fases líquidas imiscíveis e um agente emulsificante para estabilização da mesma. A fase dispersa é conhecida como fase interna e o meio dispersante como fase externa, porém, são sistemas termodinamicamente instáveis. Apesar de ser uma forma farmacêutica muito antiga, as emulsões constitui uma área em bastante desenvolvimento e pesquisa. O que nos últimos 20 anos, vem ganhando destaque e grande aceitabilidade na área farmacológica e principalmente na cosmetologia. O presente trabalho tem como objetivo reunir um conjunto de informações baseadas na literatura nacional e internacional, sobre a emulsão para elaborar uma revisão de literatura. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica e de caráter científico entre os anos de 1999 a 2014, composta por informações de origem científica na área da tecnologia, farmacotécnica e da farmacologia aplicada a esse sistema, coletadas de forma indireta baseadas em fontes secundárias como: livros, sites, artigos científicos, teses e revistas nos bancos de dados: Medline/PubMed, Scielo, Wiley Online Librar, Science Direct, Web of Knowledge, Portal de Revistas Científicas em Ciências da Saúde e Google Acadêmico. O levantamento bibliográfico foi realizado no período compreendido entre os meses de Agosto a Outubro de 2014. Considerando as inúmeras vantagens comparadas as desvantagens, confirmamos o quanto as emulsões são interessantes na terapia de pacientes desde pediátricos até geriátricos e são capazes de solucionar numerosos problemas farmacotécnicos, desde a baixa solubilidade de certos fármacos até a melhoria de sua biodisponibilidade

PALAVRAS-CHAVE: Emulsão, Emulsão Múltipla, Microemulsão, Nanoemulsão.

ABSTRACT

Emulsions are dispersed systems composed of at least two immiscible liquid phases and an emulsifying agent to stabilize the same. The dispersed phase is known as the internal phase and external phase as the dispersing form, however, are thermodynamically unstable systems. Although an ancient pharmaceutical form, emulsions are an area in great research and development. What in the last 20 years has been to prominence and had high acceptability in the pharmacological area, mainly at cosmetology .This paper aims to bring together a collection of information based on national and international literature on the emulsion to produce a literature review. This is a bibliographic research and scientific character between the years 1999 to 2014, consisting of scientific source information in the area of technology, pharmaceutical technology and pharmacology applied to this system, collected indirectly based on secondary sources such as books , websites, journal articles, theses and journals in databases: Medline / PubMed, SciELO, Wiley Online Library, Science Direct, Web of Knowledge, scientific Journals Portal Health Science and Google Scholar. The literature review was carried out between the months of August to October 2014. Considering the numerous advantages compared disadvantages, confirm how emulsions are interesting in patient care from pediatric to geriatrics and are able to solve numerous pharmacotechnical problems, from the low solubility of certain drugs, until improve their bioavailability..

KEYWORDS: Emulsion, Multiple Emulsion, Microemulsion, Nanoemulsion.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1: Figura das Microemulsões ----- Pág.
29

Ilustração 2: Representação dos fenômenos de instabilidade física de emulsões, sendo: (a) cremação; (b) sedimentação; (c) floculação e (d) coalescência (separação de fases). ----- Pág.
36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Descrição dos Tensoativos Sintéticos ou Semi-Sintéticos em Solução Aquosa. -----Pág. 23

Tabela 2 : Vantagens e Desvantagens das Emulsões. -----Pág. 47

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 : Técnica de Emulsificação ----- Pág. 28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EBHT - Emulsão base não iônica contendo o BHT

ER – Emulsão com extrato seco de Revestrol

DPPH - Livre 2,2-difenil-1-picrilhidrazila

I.M - Intramuscular

I.V. - Intravenosa

I.P. - Intraperitoneal

S.C. - Subcutânea

EHL – Sistema Equilíbrio Hidrófilo-Lipofílo

A/O - Emulsão simples água-óleo

O/A - Emulsão simples óleo-água

A/O/A - Emulsão múltipla água-óleo-água

BHT- butil-hidroxi-tolueno

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2.OBJETIVOS	18
2.1– Objetivos gerais	18
2.2 – Objetivos Específicos	18
3. METODOLOGIA.....	19
4.REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
4.1. CONCEITO.....	20
4.2. TEORIA DA EMULSIFICAÇÃO.....	21
4.3 COMPONENTES DA EMULSÃO.....	22
4.3.1 . Agentes emulsificantes.....	22
4.3.1.1 Sistema Equilíbrio Hidrófilo-Lipofílo.....	24
4.3.2 . Conservantes	24
4.3.3 . Antioxidantes	25
4.3.4. Outros componentes	26
4.4. TÉCNICA DE EMULSIFICAÇÃO.....	26
4.5. TIPOS DE EMULSÃO	29
4.5.1. Microemulsão	29
4.5.2. Nanoemulsão	30
4.5.3. Emulsão múltipla	33
4.5.4 Emulsões com cristal líquido	34
4.6. ESTABILIDADE DAS EMULSÕES	36
4.6.1 . Fatores que afetam a estabilidade	38

4.6.1.1. pH	38
4.6.1.2 . Temperatura	39
4.6.1.3. Luz	39
4.6.1.4. Ar atmosférico	39
4.6.1.5 . Umidade	40
 4.6.2 . Tipos de estabilidade	40
4.6.2.1. Química	40
4.6.2.2. Física	41
4.6.2.3 . Microbiológica	41
4.6.2.4. Terapêutica	41
4.6.2.5. Toxicológica	41
 4.6.3. Testes de estabilidade	42
4.6.3.1 - Teste de centrifugação	42
4.6.3.2 - Teste de temperatura	43
4.6.3.3 - Avaliação da viscosidade	43
4.6.3.4 - Comportamento reológico	44
4.6.3.5 -Determinação da condutividade elétrica	45
4.6.3.6 - Determinação do valor de pH	45
 4.7 . VANTAGENS E DESVANTAGENS DAS EMULSÕES	46
4.8. APLICAÇÕES E USOS MAIS RECENTES DAS EMULSÕES.....	47
 5.CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52
 6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

1. INTRODUÇÃO

As emulsões vêm sendo destaque nos últimos anos, como a melhor forma farmacêutica e mais atrativa para a cosmetologia e farmacologia, de acordo com a visão crítica do consumidor. As emulsões são muito utilizadas em produtos cosméticos, pois possuem bom aspecto visual, sendo agradáveis ao toque e ao olho humano. A sensação agradável que é promovida pelo uso da emulsão é fundamental para a aceitação do consumidor (MASSON, 2005).

Apresentam inúmeras vantagens quando comparada a outras formas farmacêuticas como: a veiculação de fármacos ou ativos hidrofílicos e lipofílicos na mesma formulação, além de possibilitarem o controle sensorial adaptados às necessidades da via de administração para as quais se destinam (VIANNA, 2008).

As emulsões podem ser definidas como misturas heterogêneas, com pelo menos um líquido imiscível disperso em outro, na forma de gotículas com diâmetros geralmente maiores que $0,1\ \mu\text{m}$ (MYERS, 1999; KNOLTON, 2006). Estes sistemas possuem baixa estabilidade termodinâmica, que é percebida através de referenciais relevantes como o tempo decorrido para a separação de fases e fenômenos relacionados, sendo classificadas como óleo-em-água (O/A) ou água-em-óleo (A/O), sendo a primeira fase dispersa e a segunda contínua (VIANNA, 2008).

Os avanços no conhecimento dos mecanismos envolvidos na obtenção e estabilidade dos sistemas dispersos, bem como o emprego de novas tecnologias, viabilizam o desenvolvimento de sistemas emulsionados diferenciados como nanoemulsões, emulsões múltiplas, emulsões com cristal líquido e microemulsões (ZANON, 2010).

Normalmente as emulsões, não se formam espontaneamente e suas propriedades dependem não apenas de condições termodinâmicas como também das características, do método de preparação e ordem de adição de cada componente. São sistemas estabilizados pela adição de agentes tensoativos que são capazes não apenas de diminuir a tensão interfacial do sistema como também de formar um filme interfacial com propriedades estéricas e eletrostáticas em torno dos glóbulos da fase interna (VIANNA, 2008).

Ainda existem muitas dúvidas sobre o que realmente ocorre e quais as regras que regem a estabilidade e o comportamento reológico das emulsões, ainda não foram desenvolvidas uma teoria totalmente aceita que descreva e preveja as características de muitas das formulações encontradas na prática (KNOLTON, 2006).

O grande interesse em emulsões, suas múltiplas aplicações e a grande aceitação tem levado a diversos novos estudos sobre a estrutura e previsão de estabilidade destes sistemas (VIANNA, 2008).

1. OBJETIVO

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Reunir um conjunto de informações baseadas na literatura nacional e internacional, sobre emulsões para elaborar uma revisão de literatura.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Realizar uma revisão sobre conceitos da emulsão;
- ✓ Citar revisão sobre os tipos de emulsão;
- ✓ Identificar na revisão os componentes e estabilidade das emulsões;
- ✓ Abordar aplicações recentes sobre emulsão.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica e de caráter científico entre os anos de 1999 e 2014. Composta por informações de origem científica nacional e internacional na área da tecnologia, farmacotécnica e da farmacologia aplicada a esse sistema, coletadas de forma indireta baseadas em fontes secundárias como: livros, sites, artigos científicos, teses e revistas nos bancos de dados: Medline/PubMed, Scielo, Wiley Online Librar, Science Direct, Web of Knowledge, Portal de Revistas Científicas em Ciências da Saúde e Google Acadêmico. O levantamento bibliográfico foi realizado no período compreendido entre os meses de Agosto a Outubro de 2014.

As buscas foram realizadas com os descritores: emulsão, nanoemulsão, micromulsão. E suas respectivas traduções para o inglês: emulsion, nanoemulsion , microemulsion.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 – Conceito

“A palavra emulsão deriva o latim *emulgeo*, que significa mungir, aplicando-se de modo geral, a todas as preparações de aspecto leitoso com as características de um sistema disperso de duas fases líquidas. O emprego da forma emulsão como veículo para preparações de uso tópico deriva do primeiro “cold cream” criado por Galeno, sendo historicamente a forma mais antiga de aplicação cosmética” (MORAIS, 2006).

Podemos definir emulsão como a mistura de dois líquidos imiscíveis, sendo um dos quais dispersos em glóbulos (fase dispersa) no outro líquido (fase contínua) (HILL, 1996). Segundo LIMA (2008) emulsão é um sistema heterogêneo, que consiste em um líquido imiscível, completamente difuso em outro.

As emulsões são dispersões coloidais formadas por uma fase dividida designada de interna, dispersa ou descontínua, e por uma fase que rodeia as gotículas, designada de externa, dispersantes ou contínua, cujo diâmetro de partícula em geral varia entre aproximadamente 0,1 a 10µm, embora não seja incomum encontrar preparações com diâmetros de partícula tão pequenos quanto 0,01µm e tão grandes quanto 100µm (ZANON, 2010).

“Para além desses dois componentes existe um terceiro designado de agente emulsivo, o qual contribui para tornar a emulsão mais estável, pois interpõe-se entre a fase dispersa e dispersante, retardando assim a sua separação e que constitui a interfase. Desta forma, trata-se de um sistema termodinamicamente instável sendo necessário um considerável aporte de energia para obtê-las, geralmente energia mecânica” (Lachman, 2001; Martina, 2005).

A viscosidade das emulsões pode variar bastante dependendo de seus constituintes, podendo ser preparações mais fluidas, denominadas loções (via oral, tópica ou parenteral), ou semissólidas, denominadas cremes e unguentos (uso tópico) (ALLEN JR, 2007; SINKO, 2008).

As emulsões constituem uma grande parte das formas farmacêuticas líquidas, sendo administradas pelas vias oral, tópica e parenteral. Muito interessantes na terapia de pacientes pediátricos e geriátricos e capazes de solucionar numerosos problemas farmacotécnicos, desde a baixa solubilidade de certos fármacos até a melhoria de sua biodisponibilidade. De acordo com a hidrofilia ou lipofilia da fase dispersante, estes sistemas podem ser classificados em óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O) sendo uma fase líquida da emulsão essencialmente polar (água), enquanto que a outra é relativamente apolar (óleo) (ZANON, 2010).

4.2 – Teoria da emulsificação

Entre as teorias mais prevalentes para explicar como os agentes emulsivos promovem a emulsificação estão as da tensão superficial, da cunha orientada e do filme interfacial (SANTOS, 2011).

A tensão interfacial está relacionada ao contato de um líquido com outro líquido no qual é insolúvel e imiscível. Esses tensoativos ou agentes molhantes agem reduzindo essa resistência e facilitando a fragmentação em gotas ou partículas menores, pois reduzem a tensão interfacial entre dois líquidos imiscíveis, reduzindo a força repelente e a atração entre as suas próprias moléculas (ANSEL, 2007).

A teoria da cunha orientada está baseada no pressuposto de que determinados emulgentes se orientam na superfície e no interior do líquido, de modo que a sua solubilidade seja refletida nesse líquido em particular. A fase na qual o emulgente é mais solúvel vai-se tornar a fase externa da emulsão, ou seja emulgente com características mais hidrófilas do que hidrófobas promoverá a formação de uma emulsão O/A pois penetra mais na fase aquosa que se curvará envolvendo a fase oleosa e vice-versa (SANTOS, 2011).

A teoria do filme interfacial descreve que o emulgente se encontra na interface entre o óleo e água como uma fina camada de um filme adsorvido na superfície das mesmas. O filme age evitando o contato e a coalescência da fase dispersa; entretanto quanto mais resistente e flexível este for, maior será a estabilidade da emulsão (ANSEL, 2007).

4.3 – Componentes de uma Emulsão

Como citado anteriormente à emulsão é a mistura de dois líquidos imiscíveis: água e óleo. Para a escolha do melhor adjuvante usado na emulsão é necessário considerar principalmente os tipos de estabilidade e os fatores genéricos que afetam a mesma, como por exemplo, o aspecto, o odor ou o sabor. Podemos levar em consideração também a melhoria da estabilidade, a conservação e ainda a transformação de formas farmacêuticas em formas mais eficazes e interessantes (ALLEN Jr. *et. al.*, 2007).

Dessa forma a escolha dos componentes da emulsão depende diretamente das propriedades e das substâncias presentes na formulação. A escolha dos emulsificantes requer muito além de experiência pois apresentam a ampla variedade desses agentes atualmente disponíveis no mercado (THOMPSON, 2006).

4.3.1 - Agentes emulsionantes

Os emulsificantes têm como função principal reduzir a tensão interfacial e atuam como barreira contra a coalescência das gotículas, ou seja, vão atuar como agente estabilizante para a emulsão (ZANON, 2010).

A maioria dos agentes emulsionantes de natureza hidrofílica favorece a formação de emulsões O/A enquanto que, aqueles de natureza mais lipofílica favorecem a formação de emulsões A/O. (LACHMAN *et. al.*, 2001).

É necessário que promova a emulsificação e mantenha a estabilidade da emulsão durante o prazo de validade previsto para o produto. Um fator comum a todos os emulsificantes é a capacidade de formar um filme adsorvido ao redor das gotículas dispersas entre as duas fases (barreira mecânica), reduzindo assim a tensão superficial entre o óleo e a água e, diminuindo, assim, a tendência a agregar-se ou coalescer (LACHMAN 2001; FERREIRA, 2002; FLORENCE, 2003; AULTON, 2005).

Além disso, um bom emulsificante deve ser estável à degradação química, razoavelmente inerte, não deve interagir quimicamente com nenhum dos outros ingredientes da formulação, não deve ser tóxico nem irritante para a pele ou para as mucosas e, dependendo da sua utilização, deve ser

relativamente inodoro, insípido e incolor, além de ter um preço razoável (ZANON, 2010).

Existem muitos tipos de agentes emulsionantes no mercado, estes estão divididos em: tensoativos sintéticos ou semissintéticos. Essa classificação está relacionada ao grau de ionização em solução aquosa e substâncias de origem natural e seus derivados. Outra opção é a mistura de emulsionantes, também muito usada e eficiente, contribuindo para a resistência do filme e, assim, para a estabilidade da emulsão (AULTON, 2005).

TABELA 1. Descrição dos tensoativos sintéticos ou semi-sintéticos em solução aquosa.

TIPO	MECANISMO	EXEMPLO
Aniônicos	Formam íons carregados negativamente responsáveis pela sua capacidade emulsionante.	O/A= Sabões de metais alcalinos e de amônio (sais de sódio, potássio ou amônia de ácidos graxos de cadeia longa – estearato de sódio); sabões aminados (trietanolamina); compostos sulfatados e sulfonados (laurilsulfato de sódio). A/O= Sabões de metais divalentes e trivalentes (sais de cálcio).
Catiônicos	Dissociam-se formando íons positivos, responsáveis pelas propriedades emulsionantes.	Cetrimida
Não iônicos	Balanço entre as porções hidrofóbicas e hidrofílicas da molécula	Ésteres de glicerina e glicólicos
Anfóteros	Grupamentos carregados positiva e negativamente, dependendo do pH do sistema.	Lecitina, N-alquilaminoácidos

FONTE: LACHMAN *et. al.*, 2001; FLORENCE, 2003; AULTON, 2005 e ALLEN Jr. *et. al.*, 2007.

Muitos são os estudos realizados a fim de obter emulsões estáveis através do emprego de agentes emulsionantes. Os tipos de emulsionantes mais usados são os aniônicos e catiônicos, onde estes apresentam algumas vantagens comparadas aos outros. Os aniônicos são os mais utilizados,

apresentam baixo custo, porém, apresenta toxicidade quando usado externamente. Já os catiônicos apresentam baixa toxicidade, baixa irritabilidade e baixa sensibilidade aos aditivos (eletrólitos) (LACHMAN 2001).

4.3.1.1 – Sistema Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo

O sistema EHL é usado para auxiliar a proporção correta de tensoativos para a emulsão, são usados cálculos matemáticos que permite analisar o comportamento a ser esperado e reduz o número de experimentos envolvidos na seleção do emulsificante, facilitando o processo. Esse sistema irá representar o balanço do tamanho e força desses dois grupos e irá traduzir as propriedades hidrofílicas e lipofílicas de um composto anfifílico em termos de escala numérica, os valores de EHL vão aumentando à medida que a substância se torna mais hidrofílica. Assim, a proporção entre estes grupos determina o comportamento dos tensoativos no processo de emulsificação (MORAIS, 2006).

Segundo Moraes (2006), Griffin foi o responsável em colocar em prática esse sistema onde irão observar a ação desejada dos tensoativos em função dos valores de EHL, este irá determinar sua aplicação. Aqueles com valores baixos de EHL são aconselhados para emulsões água em óleo (A/O) e com valores intermediários são recomendados para sistemas inversos óleo em água (O/A). Durante muito tempo foram usados experimentos empíricos e experimentais para a escolha dos emulsificantes, para sistematizar essa escolha Griffin desenvolveu o sistema do Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (EHL) conceito usado por mais de 20 anos para a seleção de tensoativos.

4.3.2 – Conservantes

Incluir um conservante na formulação influencia diretamente na estabilidade da emulsão, uma vez que a mistura de lipídios com água é um ótimo fator para proliferação de bactérias. Os conservantes irão agir impedindo o crescimento, a multiplicação e o metabolismo microbiano através de diversos mecanismos (ALLEN Jr. *et. al.*, 2007).

Um conservante ideal deve ter concentração baixa e não ser tóxico, ter amplo espectro de atividade, ser bactericida, não ser irritante e alta solubilidade em água e além de tudo ter alta compatibilidade com os demais componentes da formulação. Necessário ter estabilidade e efetividade dentro da ampla faixa de pH e temperatura, ser isento de sabor, cor e odor desagradável e ter um custo razoável (ZANON, 2010).

Hoje em dia a atenção vem crescendo nos conservantes como forma de focar na utilização de misturas de conservantes e na adição de vários potencializadores, para alcançar melhores resultados (aumento do espectro de atividade ou ação sinérgica), uma vez que a utilização de um único conservante para proteger uma preparação farmacêutica pode ser impraticável (BRASIL, 2004).

4.3.3- Antioxidantes

Além do uso de conservantes, a fim de evitar a multiplicação bacteriana, para algumas formulações são necessários o uso de antioxidantes contra a degradação química e física, decorrentes das alterações ambientais na formulação. Assim como os fármacos incorporados na emulsão, os lipídios emulsificados, quando expostos ao ar, estão sujeitos à auto-oxidação e dão origem ao ranço, o qual se traduz num aroma e aspecto desagradáveis. Com o intuito de prevenir esse tipo de reação e ainda proteger os componentes da formulação susceptíveis à degradação química por oxidação, costuma-se utilizar antioxidantes (0,001-0,1%). Estes, por sua vez, podem atuar através de diversos mecanismos, como por exemplo, podem inibir a auto-oxidação pela ausência de oxigênio; podem se oxidar mais facilmente que os fármacos; podem inibir a formação de radicais livres ou, podem reduzir o fármaco ou o componente que pode ser oxidado (ZANON, 2010).

4.3.4 – Outros componentes

O uso de agentes emulsificantes, conservantes e antioxidantes a fim de conferir à emulsão uma consistência que conduza à estabilidade pretendida, fazendo com que o produto seja facilmente aplicável, permaneça em contato com a área afetada e produza uma sensação agradável ao paciente, também é necessário que se corrija a viscosidade com uso de pectina (extraída da casca do maracujá azedo) como agente espessante em formulações despigmentantes empregadas no tratamento de discromias (alterações na cor da pele) (CAÇÃO, 2009).

O uso de agentes acidificantes (ácido cítrico, ácido acético.) e alcalinizantes (trietanolamia, hidróxido de sódio, etc.) podem ser adicionados às emulsões a fim de manter um pH em torno de 4,0 a 7,0, uma vez que o pH cutâneo é, aproximadamente, 4,5 - 5,5 (BEZERRA, 2001; FERREIRA, 2002).

A glicerina, o polietilenoglicol e o propilenoglicol são frequentemente incluídos na formulação de emulsões como agentes umectantes, com objetivo de reduzir a evaporação de água, tanto após a abertura do produto acondicionado quanto após sua aplicação sobre a superfície cutânea (ZANON, 2010).

O uso das essências é feito com a finalidade de mascarar odores pouco agradáveis de certas matérias-primas naturais e não para encobrir odores de matérias-primas de má qualidade (BEZERRA, 2001).

4.4 – Técnica de emulsificação

A formação da emulsão depende de algum tipo de agitação, como já mencionado anteriormente. Quando um líquido é injetado no outro líquido, o jato produzido em forma cilíndrica, é quebrado em pequenas porções. Os fatores que influenciam a divisão do jato do líquido injetado são: o diâmetro do bico, a velocidade com que o líquido é injetado, a densidade e a viscosidade do líquido injetado e, evidentemente, a tensão interfacial entre os dois líquidos. De forma semelhante, obtêm-se gotículas quando um líquido é vertido num segundo líquido sob agitação vigorosa. Uma vez ocorrida uma quebra inicial

das gotículas, estas continuam a ser sujeitas a forças adicionais devido à turbulência que leva à deformação da gotícula com a divisão desta em gotículas menores (MILAN, 2007).

Encontram-se no mercado vários tipos de equipamentos que permitem produzir emulsões a uma escala laboratorial ou industrial. Independentemente do tamanho ou, de pequenas variações, são agitadores mecânicos, homogeneizadores, ultra – sonicadores e moinhos coloidais (Lachman, 2001).

Porém o fator mais importante que está envolvido na produção de uma emulsão é o grau de corte e turbulência. Ambos necessários para se obter grau determinado da dispersão de gotículas líquidas. O grau de agitação necessário vai depender do volume total de líquido a ser agitado, da viscosidade do sistema e da tensão interfacial na interface óleo-água. Os dois últimos fatores só serão determinados pelo tipo de emulsão a produzir, pela razão entre as duas fases e pelo tipo e concentração dos emulgentes (Lachman, 2001).

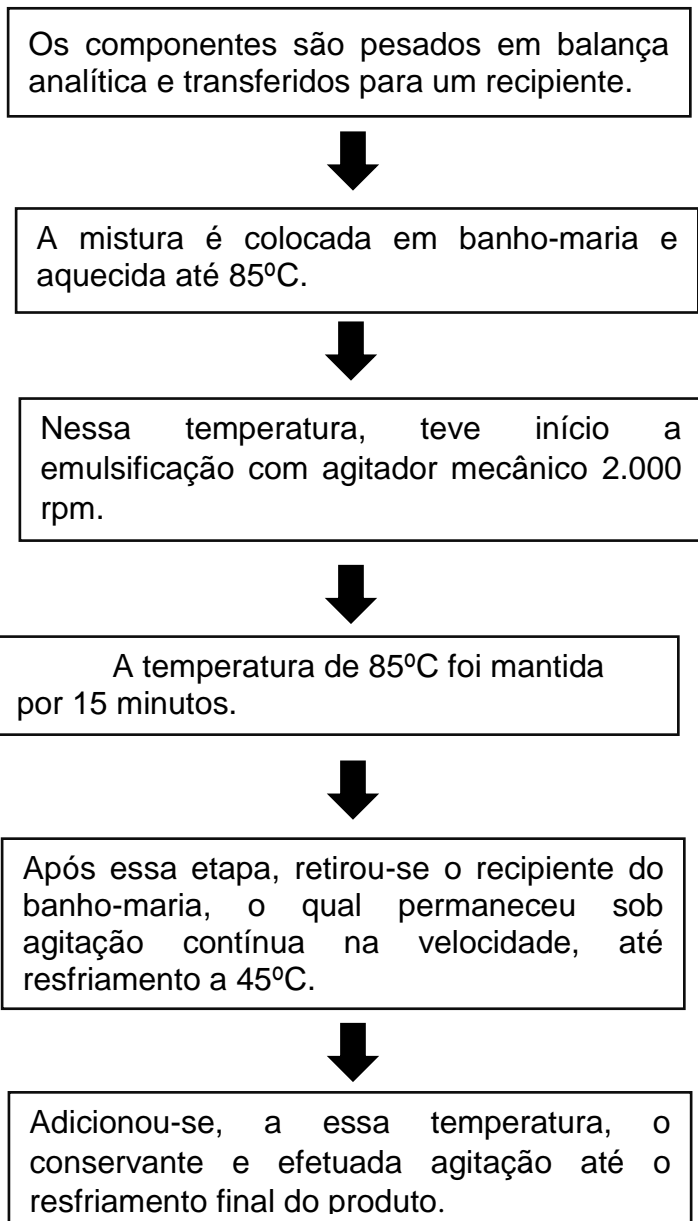
A duração de agitação e a variação da temperatura tem total influência sobre o processo de emulsificação. Durante o período de agitação inicial usada para emulsificação formam-se gotículas e à medida que a agitação continua, a probabilidade de colisão das gotículas aumenta, também ocorre coalescência e pode diminuir a viscosidade de uma emulsão (MILAN, 2007).

Na prática, a emulsificação é conseguida pelo calor ou outras diversas formas de alteração da temperatura. As interações são complexas sendo praticamente impossível prever se um aumento da temperatura que irá favorecer a emulsificação ou a coalescência (Lachman, 2001).

Um aumento da temperatura irá diminuir a tensão interfacial e a viscosidade, logo, podemos prever que a emulsificação é favorecida por um aumento de temperatura. Ao mesmo tempo, no entanto, um aumento da temperatura aumenta a energia cinética das gotículas e assim facilita a sua coalescência. As alterações da temperatura irão alterar a distribuição dos coeficientes de partilha dos emulgentes entre as duas fases, provocando migração do emulgente em função da temperatura. Porém isto não pode ser correlacionado diretamente com a formação ou com a estabilidade de uma emulsão, uma vez que ocorrem simultaneamente alterações na tensão superficial e na viscosidade (MILAN, 2007).

Durante a agitação ou durante mesmo durante a transferência de uma emulsão para outro contentor, pode-se formar espuma. Um dos motivos da formação de espuma é o tensoativo, este solúvel em água, necessário para a emulsificação também reduz a tensão interfacial entre o ar e a água, o que leva à incorporação de ar pela emulsão. Para minimizar essa formação de espuma a emulsificação pode e deve ser efetuada em sistemas fechados, com um mínimo de espaço ou sob vácuo. Se estas precauções não forem suficientes para eliminar ou reduzir a formação de espuma, pode ser necessária a adição de agentes anti-espuma à preparação, porém é recomendado que o uso dessas substâncias sejam evitados completamente, uma vez que podem ser incompatíveis com outros materiais (Lachman, 2001).

Esquema 1 : Técnica de emulsificação



4.5 – Tipos de Emulsão

4.5.1 – Microemulsão

De forma geral, são definidas como sistemas termodinamicamente estáveis, isotrópicos e transparentes de dois líquidos imiscíveis, (usualmente água e óleo) estabilizados por um filme de compostos tensoativos, localizados na interface óleo/água (OLIVEIRA, 2002).

Em 1963 foram citadas na literatura por Hoar e Shulman ao descreverem um sistema transparente que teria se formado espontaneamente por óleo e água quando misturados com quantidades relativamente grandes de tensoativo iônico misturado a um álcool de cadeia média. Porém só na década de 50 que foi citado o termo microemulsão por Schulman e colaboradores (OLIVEIRA, 2002).

A mistura de dois líquidos imiscíveis sob agitação constante tende a formar gotículas dispensas de um dos líquidos no interior do outro. Essa formação depende em média de três a cinco componentes tensoativo, fase aquosa, fase oleosa e, quando necessário, o co-tensoativo gerando um sistema termodinamicamente ativo. Sendo que a orientação para sistemas O/A ou A/O é dependente das propriedades físico- químicas do tensoativo, traduzidas principalmente pelo seu equilíbrio hidrófilo/lipófilo. Quando cessa a agitação as gotículas tendem a coalescer levando os líquidos a se separarem novamente. Por isso consideramos que as emulsões apresentam um tempo de validade, sendo totalmente dependente da estabilidade do sistema.

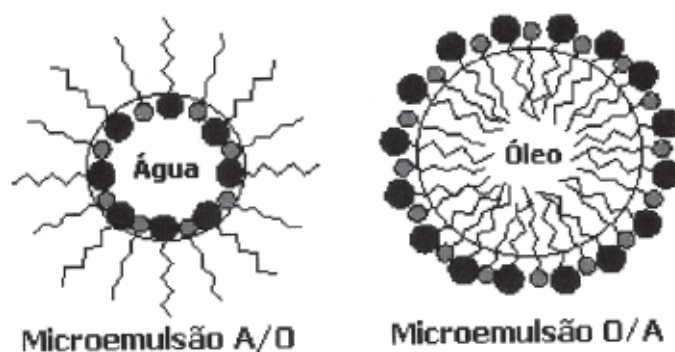


Ilustração 1 : Estrutura das Microemulsões. (OLIVEIRA, 2002)

A teoria da formação baseia-se no grande aumento da área interfacial levando a um aumento brusco da energia livre da superfície. Nesse caso os agentes tensoativos entram como responsabilidade de diminuir a tensão interfacial entre o óleo e a água, encontram seu papel fundamental na estabilização de emulsões e microemulsões. As microemulsões diferem das emulsões na forma de serem estabilizadas, onde as emulsões são usadas tensoáticas (emulsivos comuns) e as microemulsões são usadas co-tensoativos, que diminuem a tensão interfacial para valores abaixo dos comuns proporcionados pelos tensoativos. Além disso, as microemulsões diferem por serem opticamente transparente e apresentam nas gotículas altos valores de ângulo de curvatura e de coeficiente de difusão, quando comparadas com as emulsões (OLIVEIRA, 2002).

4.5.2- Nanoemulsão

A nanotecnologia é um fenômeno recente na história e se aplica a praticamente todos os setores da pesquisa. A habilidade de caracterizar, manipular e organizar materiais em escala nanométrica está promovendo uma revolução na ciência e tecnologia de proporções ainda não identificadas. Na área farmacêutica, os sistemas nanométricos possuem grande potencial de serem utilizados como sistemas sofisticados de liberação de drogas. Segundo a Nanobiotec, organização nacional voltada para a área de nanobiotecnologia, no período de 1990 a 2005 houve mais de 500 publicações sobre o uso de nanotecnologia para desenvolvimento de produtos dermocosméticos. Foram também registradas 312 patentes no mundo relativas a produtos cosméticos ou dermatológicos entre 1966 e 2005. Mostra-se promissoras na ciência cosmética devido à estabilidade, ao grande poder de hidratação e por proporcionar sensorial agradável. Além disso, apresentam alta espalhabilidade o que proporciona a formação de uma película mais uniforme sobre a pele quando comparadas às emulsões clássicas (CAMARGO, 2008).

Nanoemulsões são constituídas por glóbulos entre 20 a 500 nm. Podem apresentar aparência translúcida quando o tamanho de glóbulo é inferior a 200nm, ou leitosa quando o tamanho é de 200 a 500 nm. Diferentes das

microemulsões que são sistemas termodinamicamente estáveis as nanoemulsões são cineticamente estáveis, ou seja, estáveis por um longo período de tempo. Não requerem altas concentrações de tensoativos (entre 3,0 a 10%) comparado às microemulsões na qual a concentração destes pode chegar a 20% (CAMARGO, 2008).

A inerente estabilidade das nanoemulsões está relacionada ao emprego de tensoativos não-iônicos e/ou polímeros que conferem estabilização estérica entre os glóbulos, reduzindo a possibilidade de coalescência, bem como pela superação da força da gravidade atuante nesses glóbulos pelo movimento browniano presente nesses sistemas, evitando assim processos de instabilidade. A granulometria do sistema também previne o fenômeno da coalescência, pois esses glóbulos não são facilmente deformáveis. A grande espessura do filme interfacial, relativo ao tamanho do glóbulo, previne que a diminuição natural deste filme seja suficiente para causar o rompimento do glóbulo (CAMARGO, 2008).

Algumas vantagens são aplicadas às nanoemulsões quando relacionamos seu uso na área de cosméticos. Além da maior estabilidade das nanoemulsões quando comparadas às emulsões clássicas, existem outras características que justificam a sua aplicação em produtos cosméticos (CAMARGO, 2008):

- ✓ A baixa tensão interfacial promove maior espalhabilidade da formulação e facilita a penetração dos glóbulos através das rugosidades da pele, possibilitando maior capacidade de hidratação além de facilitar a penetração de ativos.
- ✓ A fluidez do sistema e o diminuto tamanho dos glóbulos proporcionam uma distribuição uniforme do produto sobre a pele.
- ✓ A fluidez natural do sistema (em baixas concentrações de fase oleosa) confere às nano emulsões aspecto sensorial muito valorizado em produtos cosméticos.

- ✓ As nanoemulsões podem ser alternativas a lipossomas e vesículas (as quais possuem baixa estabilidade), e é possível em alguns casos obter estruturas líquido-cristalinas ao redor dos glóbulos.
- ✓ Podem ser utilizadas como sistema de veiculação de fragrâncias ou ainda para fabricação de perfumes sem álcool.
- ✓ Podem ser esterilizadas por filtração sem que o procedimento cause alteração de suas propriedades.

De acordo com a literatura as nanoemulsões não se formam espontaneamente, sendo necessário o fornecimento de energia ao sistema que podem ser preparadas por métodos de alta ou baixa energia de emulsificação. Os métodos que utilizam alta energia de emulsificação são baseados na geração de energia mecânica através de alta tensão de cisalhamento, homogeneizadores e alta pressão, microfluidizadores, ou pela utilização de ultrassom. A alta energia mecânica imposta ao sistema gera forças capazes de deformar e quebrar as gotículas da fase interna em glóbulos menores pela superação da pressão de Laplace. Estas técnicas permitem melhor controle da granulometria e ampla escolha dos constituintes da formulação. Fatores como temperatura, viscosidade e concentração da fase interna influenciam as características físico-químicas do produto final. A otimização das condições operacionais deve ser realizada para cada sistema desenvolvido e tipo de equipamento utilizado. Contudo estes equipamentos demandam alto investimento inicial, o que pode tornar a viabilidade comercial limitada (CAMARGO, 2008).

Os métodos de emulsificação por baixa energia fazem uso de propriedades físico-químicas do sistema e utilizam a inversão espontânea na curvatura do tensoativo para a obtenção de glóbulos de tamanho reduzido. Existem dois métodos de inversão de baixa energia: transicional conhecida também como método de inversão de fases pela temperatura (Phase Inversion Temperature = PIT) e emulsificação por inversão de fases pela alteração da fração volumétrica (Emulsion Phase Inversion = EPI). Pela técnica da temperatura de inversão de fases são formadas emulsões com tamanho de partícula muito pequeno e que

apresentam boa estabilidade. A transição espontânea da curvatura também pode ser obtida pelo método do EPI, alterando-se a fração volumétrica. Quando se deseja uma emulsão O/A, adiciona-se sucessivamente a fase aquosa na oleosa, sendo que os glóbulos de água são formados em uma fase oleosa contínua (microemulsão ou fase bicontínua A/O). Aumentando-se o volume da fração aquosa há uma inversão espontânea na curvatura do tensoativo ocorrendo a mudança da emulsão A/O para O/A. Este processo é descrito na literatura em sistemas no qual o tensoativo forma monocamadas flexíveis entre a interface água/ óleo formando uma microemulsão (fase bicontínua) ou fase cristalina no ponto da inversão (CAMARGO, 2008).

4.5.3 – Emulsão Múltipla

As emulsões múltiplas conhecidas por serem sistemas complexos e polidispersos, foram desenvolvidas recentemente na área da tecnologia. Estas são sistemas complexos e heterogêneos em que ambos os tipos de emulsões simples (O/A e A/O) existem simultaneamente, sendo estes na presença de dois agentes emulsionantes, onde um é hidrofílico e o outro lipofílico. Entre as várias aplicações destacam-se como veículos de fármacos, cosméticos e alimentares, isso ocorre pela sua capacidade de reter e libertar lentamente diferentes agentes associados tanto na capacidade de mascarar quanto para proteger os produtos veiculados (SANTO, 2011).

No entanto, apresenta grande capacidade de instabilidade intrínseca e estrutura complexa o que torna o seu uso restrito. É necessária, conseqüentemente, uma investigação sistemática dos efeitos dos diferentes processos e dos variados parâmetros de composição, tais como: o tipo de fase oleosa usada, o tipo de agentes emulsivos, a relação do volume de fase, a relação hidrofílica/lipofílica do agente emulsivo, as variáveis do processo, por exemplo, a temperatura de emulsificação e velocidade de agitação, sobre a formação e estabilidade da emulsão (SANTOS, 2011).

Embora a formulação de emulsões múltiplas seja relativamente complexa e propensa a várias vias de degradação física, ainda assim, existem algumas vantagens relativamente às emulsões simples. Como já foi referido, as emulsões múltiplas têm a excelente capacidade de libertação controlada de

compostos ativos aprisionados como também têm a capacidade de proteger as espécies encapsuladas da degradação (SANTOS, 2011).

Algumas vantagens incluem (SANTOS, 2011):

- ✓ Considerável biocompatibilidade;
- ✓ Totalmente biodegradável e pouca produção de compostos tóxicos decorrentes da degradação do veículo;
- ✓ Baixa da resposta imune indesejada à substância ativa encapsulada;
- ✓ Alta capacidade de incorporar substâncias ativas com polaridades diferentes;
- ✓ Proteção do composto veiculado contra a inativação ou degradação por fatores endógenos;
- ✓ Diminuição da flutuação da concentração da substância activa no estado-estacionário;
- ✓ Alta possibilidade de direcionamento de fármacos;
- ✓ Possibilidade de serem usados aditivos para disfarçar as características organolépticas dos fármacos.

4.5.4 – Emulsão com cristal líquido

Nos últimos anos muita atenção vem sendo dada para desenvolvimento de novas bases cosméticas com o objetivo não só de aumentar a eficácia terapêutica de uma substância ativa, como também permitir a redução da sua dose total necessária, minimizando os efeitos colaterais tóxicos (URBAN, 2004).

As emulsões com cristais líquidos têm sido veículos de grande interesse para as indústrias farmacêuticas e cosméticas. Desde 1889 que os cristais líquidos são conhecidos, quando Lehmann observou e descreveu a existência de um estado intermediário da matéria entre o sólido e o líquido. Porém, só em 1922, Friedel usou o termo “estado mesomórfico” (mesos = intermediário, morphé = forma) (ANDRADE, 2008).

Os cristais líquidos são substâncias encontradas num estado intermediário da matéria, que estão entre o estado sólido cristalino e o estado líquido isotrópico, podendo também ser denominado de mesofase ou estado mesomórfico (TOPAN, 2012).

As fases líquido-cristalinas são fluídos complexos anisotrópicos que existem como resultado da ordenação das moléculas de tensoativo, armazenando água entre suas lamelas. Essas estruturas promovem maior estabilização de emulsões, aumento na viscosidade do sistema e forma uma interface ao redor do glóbulo impedindo a coalescência. As técnicas mais utilizadas para identificação de cristais líquidos é a microscopia sob luz polarizada, porém, existem outras técnicas físico-químicas como difração de raios- X, ressonância magnética nuclear, calorimetria e a reologia (SANTOS, 2006).

Os cristais líquidos apresentam anisotropias, semelhante às de um sólido cristalino anisotrópico, e propriedades mecânicas semelhantes aos dos líquidos, o que caracteriza sua fluidez. São divididos em duas classes: termotrópicos (dependentes de temperatura) e liotrópicos (dependentes de concentração de tensoativo). Os cristais líquidos termotrópicos podem ser subdivididos em: esmétrico, nemático e colestérico, já os liotrópicos podem ser subdivididos em: lamelar, hexagonal e cúbico (TOPAN, 2012).

Diante das várias vantagens apresentadas na literatura, Prestes cita que as formulações com cristais líquidos, tem-se maior estabilidade e liberação prolongada da substância ativa adicionada. Além disso, há relatos na literatura que a estrutura química dos cristais líquidos se assemelha a composição e ao arranjo entre lipídeos e água presentes na epiderme humana, e portanto, acredita-se que essas formulações tendem ocasionar maior hidratação cutânea (PRESTES, 2006).

4.6 –Estabilidade das emulsões

As propriedades físico-químicas dos componentes da formulação podem influenciar no processo de obtenção, do tipo e da estabilidade do sistema, assim como o comportamento de fases da dispersão. A instabilidade física do

sistema manifesta principalmente através dos seguintes fenômenos (TOPAN, 2012):

- ✓ **Cremação ou sedimentação** (causada pela gravidade): processo em que os glóbulos tendem a se separar da fase externa da emulsão, emergindo (cremação) ou sedimentando (sedimentação), dependendo da diferença de densidade entre as duas fases. A emulsão resultante terá duas porções uma contendo maior volume de fase externa e outro maior volume de fase interna (TOPAN, 2012);
- ✓ **Floculação** (causada pelas forças de atração de Van der Waals): processo onde ocorre a agregação reversível das gotículas, com manutenção do filme interfacial, formando uma rede bidimensional, sem coalescência; (TOPAN, 2012);
- ✓ **Coalescência** (induzida pelo afinamento e ruptura do filme entre as gotículas): processo onde duas ou mais gotículas da fase dispersa aproximam-se uma da outra com energia suficiente para fundirem-se e formarem uma gotícula maior. Este processo é irreversível e resultará na separação de fases da emulsão (TOPAN, 2012).

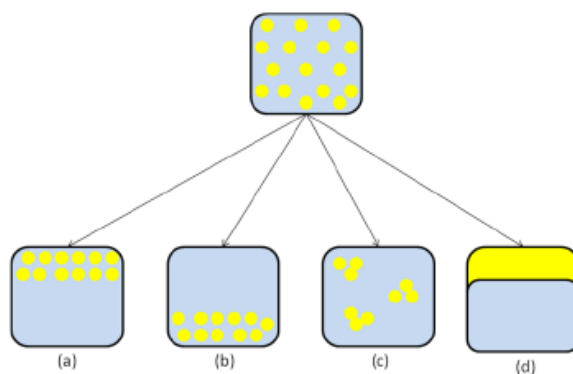


Ilustração 2: Representação dos fenômenos de instabilidade física de emulsões, sendo: (a) cremação; (b) sedimentação; (c) floculação e (d) coalescência (separação de fases). **Fonte:** (TOPAN, 2012)

As emulsões sendo amplamente utilizadas para a incorporação de fármacos e também incorporação de ativos cosméticos, deve apresentar-se estável, o que torna a avaliação de sua estabilidade um fator fundamental (ZANON, 2010).

Segundo ALLEN (2007) uma emulsão é considerada fisicamente instável se a fase interna ou dispersa tender a formar agregados de gotículas, os quais podem vir a formar uma camada concentrada de fase interna, ou ainda quando todo ou parte do líquido da fase interna se separar e formar uma camada distinta na superfície ou no fundo do recipiente.

Segundo a Farmacopéia Americana (2007) a estabilidade é definida como a amplitude na qual um produto mantém dentro de limites especificados, as mesmas propriedades e características que possuía no momento da sua fabricação, durante o seu período de armazenamento e uso.

As emulsões devem apresentar um período definido e pré-determinado de estabilidade físico-química, sendo esse dependente das aplicações pretendidas. Sendo assim, o estudo da estabilidade de produtos cosméticos contribui para orientar no desenvolvimento da formulação e na escolha do material de acondicionamento adequado; estimar o prazo de validade e fornecer informações para a sua confirmação, além de auxiliar no monitoramento da estabilidade organoléptica, físico-química e microbiológica, produzindo informações sobre a confiabilidade e segurança dos produtos (BRASIL, 2004).

De acordo com o anexo III – Legislação Brasileira – do Guia de estabilidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2004), o estudo da estabilidade deve ser visto como um requisito necessário para a garantia da qualidade do produto e não somente como uma exigência do Órgão Regulamentador. No Brasil, é de responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), regulamentar, fiscalizar e controlar a produção e a comercialização de produtos cosméticos, para propiciar produtos seguros e com qualidade no mercado; contribuindo, assim, para a proteção da saúde da população (ANVISA).

A Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005 (BRASIL, 2005), relata que a estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo propriedades dos materiais de embalagem.

Um dos fatores que mais pode ocasionar a instabilidade de uma emulsão é a reação de oxidação, e resulta na alterações do odor e principalmente aparência do produto, podendo ser causada pelo oxigênio atmosférico ou ainda pela ação de microrganismos, especialmente na fase oleosa (ZANON, 2010).

É importante que se saiba reconhecer qual mecanismo é responsável pela degradação da emulsão que se está sendo analisada, uma vez que os métodos utilizados para combater cada um dos mecanismos de instabilidade são muito diferentes. Essas alterações variam desde fatores externos em que o produto está exposto como por exemplo temperatura, luz, oxigênio, umidade, material de acondicionamento e microrganismos e a fatores intrínsecos, os quais estão relacionadas à natureza das formulações, tais como, incompatibilidade física e incompatibilidade química (ZANON, 2010).

Algumas medidas simples podem ser tomadas para evitar tal degradação da emulsão, um exemplo simples, é a inclusão de um conservante na formulação para garantir a estabilidade das preparações, uma vez que a simples mistura dos lipídios com a água já permite o desenvolvimento de uma variedade de microrganismos (LACHMAN, 2001).

4.6.1 – Fatores que afetam a estabilidade

4.6.1.1 – pH

O valor de pH é um dos fatores que mais irão influenciar na estabilidade de uma emulsão. Uma vez determinada a faixa de pH de estabilidade, deve-se preparar tampões, mantendo-se esse valor de pH durante todo o prazo de validade do produto. (BRASIL, 2004; THOMPSON, 2006.)

4.6.1.2 – Temperatura

A temperatura irá afetar a estabilidade de um fármaco por meio do aumento da velocidade da reação, ocasionando assim alterações na atividade de componentes, viscosidade, aspecto, cor e odor do produto; por outro lado,

baixas temperaturas aceleram possíveis alterações físicas como precipitação, cristalização e turvação. Porém essa influência pode ser reduzida pela correta seleção da forma de armazenamento, seja à temperatura ambiente, sob refrigeração ou sob congelamento (BRASIL, 2004; THOMPSON, 2006).

4.6.1.3 – Luz

A luz pode gerar a energia de ativação necessária para a ocorrência de uma reação de degradação. Podendo ser minimizado esse efeito pelo acondicionamento em recipientes resistentes à luz (opacos ou escuros). (BRASIL, 2004; THOMPSON, 2006).

4.6.1.4 – Ar atmosférico

O ar atmosférico pode induzir à degradação da emulsão pela reação de oxidação. Podendo ser reduzido pela remoção do ar no interior do recipiente de acondicionamento, seja pelo preenchimento total com o produto ou pela substituição do oxigênio por nitrogênio, além da adição de substâncias antioxidantes na formulação, a fim de retardar o processo oxidativo (BRASIL, 2004; THOMPSON, 2006).

4.6.1.5 – Umidade

A umidade pode levar a perda da estabilidade através das reações de hidrólise e conseqüentemente uma degradação do produto. Podendo ocorrer alterações no aspecto físico do produto, tornando-o amolecido, pegajoso, ou modificando peso/volume, além disso, pode ocorrer contaminação microbológica. Isso pode ser reduzido trabalhando-se em um ambiente seco (BRASIL, 2004; THOMPSON, 2006.)

4.6.2 – Tipos de estabilidade

Segundo a Farmacopéia dos Estados Unidos XXIII/Formulário Nacional XVIII (USP 23/NF 18) existem 5 tipos gerais de estabilidade. Dessa forma é necessário um cuidado, principalmente, na manipulação magistral, sendo necessário que se tome cuidado para reduzir ou prevenir a deterioração do produto, por meio de técnicas que serão discutidas posteriormente (FERREIRA, 2002; BRASIL, 2004).

4.6.2.1 – Química

Cada ingrediente ativo deve reter a sua integridade química e potência, indicadas na embalagem, dentro de certos limites especificados. É importante para selecionar as condições de armazenagem (temperatura, luz, umidade), escolha do recipiente adequado (vidro, plástico claro, âmbar ou opaco), tipo de tampa e para prever as interações ao misturar fármacos e excipientes. Além disso, a estabilidade química dos componentes pode limitar o prazo de validade (ZANON, 2010).

4.6.2.2 – Física

É a propriedade que os produtos apresentam de manter de forma inalterada as características físicas (aparência, sabor, uniformidade, cor, odor, textura, consistência, sensação de tato, comportamento reológico) que apresentam após a sua fabricação. Dentre as características físicas, a não separação das fases é fundamental, pois se isto ocorrer todas as demais especificações de uma emulsão serão afetadas (FERREIRA, 2002; BRASIL, 2004).

4.6.2.3 – Microbiológica

A estabilidade microbiológica ou resistência ao crescimento microbiano é mantida de acordo com os requerimentos especificados e aplicação do

produto. A USP23 afirma que todas as emulsões requerem um agente antimicrobiano porque a fase aquosa é favorável ao desenvolvimento de microorganismos. Se um antimicrobiano está presente na formulação, não é necessária a adição de conservantes complementares. Além disso, o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e os sistemas conservantes utilizados na formulação podem garantir estas características (ZANON, 2010).

4.6.2.4 –Terapêutica

O efeito terapêutico (farmacodinâmico) deve permanecer inalterado (ZANON, 2010).

4.6.2.5 – Toxicológica

Não deve ocorrer nenhum aumento significativo na toxicidade (FERREIRA, 2002; BRASIL, 2004).

4.6.3 – Testes de estabilidade

Os testes de estabilidade são feitos em determinadas condições específicas e controladas para avaliar a capacidade de um produto em manter seu aspecto original, as características físicas, químicas e microbiológicas. Esses tipos de teste podem fornecer antecipadamente a indicação de problemas que poderão ocorrer nas formulações. Esses estudos de estabilidade são realizados em diferentes etapas do desenvolvimento da formulação, fornecendo dados que irão permitir a seleção do produto que será seguro, estável e efetivo. Um programa de triagem da formulação e estabilidade bem planejado durante a fase de desenvolvimento pode auxiliar na seleção eficiente do produto cosmético proposto. Estudos de estabilidade acelerados para analisar variáveis de formulações diferentes podem ser úteis como procedimentos eficientes para propósito de triagem e avaliação (MORAIS, 2006).

Dentre os testes mais utilizados destacamos teste de centrifugação, teste de temperatura, avaliação da viscosidade, comportamento reológico, determinação da condutividade elétrica e determinação do pH.

4.6.3.1 - Teste de centrifugação

Possibilita informação muito rápida e comparável sobre as propriedades de estabilidade de diferentes emulsões, possibilitando observar rapidamente a separação de fases da dispersão, avaliando a coalescência ou a cremação, podendo dessa forma, prever se o produto irá separar em função do tempo. É uma ferramenta que permite avaliar, em curto espaço de tempo, possíveis instabilidades físico-químicas das formulações. Esta técnica é útil somente para emulsões fluidas submetidas aos processos de separação numa faixa de forças produzidas em centrífugas laboratoriais (MORAIS, 2006).

4.6.3.2. - Teste de temperatura

Os testes de temperatura são divididos em testes de estresse térmico e teste de estabilidade acelerada (TEA). O teste de estresse térmico é considerado de realização rápida e usa a temperatura como condição de estresse sobre a formulação possibilitando observar possíveis alterações que poderão ocorrer no decorrer do teste de estabilidade. Os Testes de Estabilidade Acelerada utilizam condições como o tempo e temperatura para acelerar o envelhecimento dos produtos, estes irão interferir na estabilidade das emulsões de diferentes formas, entre elas mudanças na viscosidade das fases líquidas, partição das moléculas nas fases da emulsão, fusão de vários materiais e hidratação de polímeros e coloides (MORAIS, 2006).

4.6.3.3 – Avaliação da viscosidade

A medição da viscosidade é um parâmetro importante para estudos de caracterização e estabilidade das emulsões. No caso de uma emulsão instável, a camada oleosa pode sofrer rupturas internas e as gotículas aquosas fundem-

se com a fase aquosa contínua e desaparecem instantaneamente diminuindo a viscosidade do sistema (KHAN, 2006).

É possível aumentar a viscosidade de uma emulsão ao diminuir o tamanho da gotícula; quando a proporção da fase interna é elevada, uma diminuição do tamanho do glóbulo produz um aumento da viscosidade, a qual afeta a viscosidade do sistema. Por outro lado, se as gotículas possuem um tamanho uniforme é fácil que se produza um empacotamento ordenado e compacto; uma grande dispersão de tamanhos dificulta o ordenamento e, portanto, dificulta o empacotamento, o qual facilita o movimento das gotículas. Consequentemente, uma emulsão homogênea possui uma maior viscosidade relativamente a uma muito heterogênea. Quanto ao ponto de semi-ruptura, este é proporcional à tensão interfacial existente no sistema e inversamente proporcional ao raio da gotícula e traduz-se no tempo necessário para que o valor da interfase específica se reduza a metade. A interfase específica é o coeficiente entre a área interfacial e a quantidade da fase interna (SANTOS, 2011).

A viscosidade de uma emulsão é dependente da viscosidade de sua fase externa, das proporções entre fase interna e externa e também do tamanho das partículas dispersas na fase contínua. Em muitas emulsões, também depende do ponto de fusão dos componentes da fase interna, e do tipo e da concentração do emulsificante. A estabilidade do sistema emulsionado pode ser analisada pela lei de Stokes, que descreve a velocidade de sedimentação das gotículas. Um dos fatores envolvidos na sedimentação, e consequente desestabilização é a viscosidade da fase contínua da mesma; todavia, não é o mais importante, sendo também a redução do tamanho das gotículas e respectiva uniformidade de distribuição do tamanho, de grande importância para a manutenção da estabilidade física do sistema emulsionado. Entretanto, um elevado valor de viscosidade da fase contínua diminui a tendência da emulsão em separar-se (SANTOS, 2011).

4.6.3.4 – Comportamento reológico

O perfil reológico de um produto cosmético é um dos seus mais importantes aspectos tanto em nível técnico quanto estético. Essas propriedades reológicas estão diretamente relacionadas aos atributos sensoriais e a performance do produto. A relação entre reologia e estabilidade, especialmente no caso de emulsões, tem sido reconhecida como parâmetro importante na formulação do produto (MORAIS, 2006).

A medição das propriedades reológicas das emulsões tem interesse por várias razões. Toda emulsão necessita de consistência, de forma que se mantenham no local de aplicação durante o tempo necessário; por outro lado, e também é necessário que consigam fluir em determinadas circunstâncias, facilitando a agitação durante a preparação, para propiciar a sua extensão sobre uma superfície ou fluir sem dificuldade por uma agulha hipodérmica. Como também, a consistência e textura da emulsão farmacêutica ou cosmética pode ser um fator crítico relativamente à sua aceitação por parte do paciente. Para a realização dos controlos reológicos do produto é aconselhável esperar umas horas (24-48h) já que uma emulsão recém preparada demora um determinado tempo a atingir a viscosidade que lhe corresponde (SANTOS, 2011).

As concentrações menores que 74%, as gotas da emulsão não estão em contato e não interferem no seu movimento. Ao aumentar a concentração, vão-se produzir maiores interferências entre as gotas, pelo que o fluxo é mais difícil. Um empacotamento elevado de gotas dificulta seriamente o fluxo e consequentemente isso traduz-se num aumento da viscosidade, o que vai requerer grandes forças de cisalhamento para vencer a resistência ao fluxo que se opõe a essa estrutura tão densa. Se se continuar a adicionar fase interna, como ocorre frequentemente, produz-se uma inversão da emulsão, e observa-se uma redução brusca da viscosidade; por exemplo, podemos passar de uma consistência tipo pomada para creme fino, o que se traduz num ajuste das taxas de cisalhamento (SANTOS, 2011).

4.6.3.5 – Determinação da condutividade elétrica

A determinação da condutividade elétrica das formulações é um excelente teste para se determinar o tipo de emulsão e utilizada para monitorar a estabilidade das emulsões. Onde podemos verificar a integridade da fase externa, principalmente daquelas armazenadas por longos períodos. A condutividade é dependente da fase externa da formulação. Portanto, se a emulsão é do tipo O/A, é boa condutora, mas se é tipo A/O, é má condutora (MORAIS, 2006).

4.6.3.6 – Determinação do valor do pH

Outro teste importante e muito realizado é a determinação do valor do pH para monitorar a estabilidade da emulsão e proporcionar informações sobre a integridade das fases da emulsão. Esse teste também permite ajustá-lo ao valor de pH ótimo de ação de componentes presentes na formulação, assim como àquele da pele. Quando se aplica à pele qualquer produto que possua valor de pH diferente, alteram-se as condições fisiológicas da pele, expondo-a a uma situação adversa. Com o objetivo de manter o equilíbrio da pele, as emulsões podem ser ajustadas a um valor de pH semelhante ao da pele, desde que, este tamponamento não influencie nas propriedades terapêuticas desta emulsão (MORAIS, 2006).

4.7- Vantagens e Desvantagens das Emulsões

As emulsões constituem uma grande parte das formas farmacêuticas líquidas apresentadas no mercado mundial. No dia a dia de uma farmácia magistral, por exemplo, as emulsões tópicas são as mais comumente preparadas, onde os cremes são muito utilizados como bases para a incorporação dos mais diversos fármacos e com as mais variadas aplicabilidades. Desse modo, essa forma farmacêutica apresenta inúmeras vantagens e desvantagens quando comparadas as outras conhecidas (SANTOS, 2011).

As vantagens variam desde excelente capacidade de liberação controlada de compostos ativos aprisionados como também a capacidade de proteger as espécies encapsuladas da degradação (Khan, 2006).

Dentre a principal desvantagem está a grande capacidade de degradação, sendo a oxidação um dos principais fatores que podem ocasionar a instabilidade de uma emulsão, ocorrendo alterações do odor e principalmente aparência do produto, podendo ser causada pelo oxigênio atmosférico ou ainda pela ação de microorganismos, especialmente na fase oleosa (FORMARIZ,2005). Na tabela abaixo está enumerado algumas das principais vantagens e desvantagens apresentadas pelas emulsões:

Tabela 2 : Vantagens e desvantagens das emulsões.

VANTAGENS	DESVANTAGENS
Ampla aplicabilidade em diferentes áreas da saúde	Muita instabilidade (fácil degradação)
Sistema de liberação de muitos fármacos	Rápida cremação
Administradas por várias vias (parenteral, tópica, oral)	Coalescência
Encapsula compostos com diferente polaridade (Exemplo: emulsão múltipla OAO / AOA)	Inversão de fases
Muito interessantes na terapia de pacientes pediátricos e geriátricos e capazes de solucionar numerosos problemas farmacotécnicos.	
Notável biocompatibilidade	
Possibilidade de serem usados aditivos para disfarçar as características organolépticas dos fármacos	
Possibilidade de direcionamento de fármacos	
Diminuição da resposta imune indesejada à substância ativa encapsulada.	
Grande versatilidade	
Elegância cosmética	
Baixo custo	
Apresentam-se sensorialmente mais agradáveis ao usuário	
Facilmente removidas da pele	

Fonte: SANTOS, 2011; FORMARIZ,2005; ALMEIDA, 2008; CAMARGO,2008

4.8 – Aplicações e usos mais recentes das emulsões

Nos últimos 20 anos, as emulsões estão sendo alvo de pesquisa e novas descobertas, levando a uma revolução na sua tecnologia, sendo esta forma farmacêutica usada tanto para processos industriais como sistemas de libertação de fármacos. Apesar de ser uma forma farmacêutica muito antiga, a emulsão vem sendo alvo de inúmeras pesquisas e descobertas no campo farmacológico. Utilizadas como transportadores de fármacos polares e apolares, estas são dependentes da forma da aplicação, via de administração usada e da viabilidade da formulação. Podem ser administradas por via oral, parenteral (i.v, i.p, s.c, i.m) e tópica dependendo do fim terapêutico que se deseja obter sucesso.

Em 2008, por exemplo, Mendonça fez um estudo para avaliar a estabilidade físico-química de emulsões O/A contendo cetoconazol a 2,0% e determinar seu perfil de liberação *in vitro*. O cetoconazol é um derivado imidazólico com amplo espectro de ação antifúngica e alguma atividade antibacteriana, utilizado no tratamento de micoses sistêmicas e tópicas. As formulações foram preparadas com bases auto-emulsionáveis com diferentes características químicas. Foram feitas emulsões O/A que apresentaram uma fórmula farmacêutica básica composta por Cetoconazol 2,0 % (p/p), EDTA Na 0,2 % (p/p) , Merguard 1200 0,6 % (p/p) , Metabissulfito de Sódio 0,2 % (p/p) , Óleo Mineral 5,0 % (p/p) , Oxynex 2004® 0,2 % (p/p) , Propilenoglicol 3,0% (p/p). A estabilidade do sistema foi avaliada de acordo com o Guia para Realização de Testes de Estabilidade em Produtos Farmacêuticos, utilizando diferentes temperaturas (4°C, 37°C e 45°C) por um período de tempo de três meses. Avaliou-se características organolépticas, pH, comportamento reológico e a concentração do ativo , que foi realizada por meio do método espectrofotômetro no ultravioleta a 244nm (MENDONÇA, 2008).

As formulações desenvolvidas foram submetidas ao armazenamento em condições de temperatura e umidade específica, 24 horas após seu preparo e criteriosamente avaliadas antes e após o ensaio de estabilidade acelerada. Os parâmetros avaliados envolvem as alterações físicas e físico-químicas, tais como: o aspecto, a cor, o odor, o pH, o comportamento reológico e o teor do ativo. A análise macroscópica das formulações 24 horas após seu preparo das

formulações mostrou que todas se apresentavam visualmente estáveis. Dentre as formulações testadas, somente aquela preparada com álcool cetosteárilico e estearato de polietilenoglicol (PEG20) manteve suas características físico-químicas estáveis durante o teste. O estudo de liberação *in vitro* demonstrou que o fármaco foi liberado do sistema gradualmente no decorrer do tempo, apresentando uma cinética pseudo zero ordem. (MENDONÇA, 2008).

Vários são os fatores que podem ocasionar a instabilidade de uma emulsão, destacando-se a oxidação, reação prevenida pelo emprego de antioxidantes. Com isso vários são os estudos para tentativa de diminuir e controlar essa instabilidade, sendo este uma das principais desvantagens dessa forma farmacêutica. Com isso, Marcela Lange fez um estudo com o objetivo de se estudar o perfil da estabilidade e a atividade antioxidante com a incorporação do resveratrol, um composto fenólico encontrado principalmente em uvas bem como em vinhos tintos, em uma emulsão base não-iônica em comparação a uma emulsão base não-iônica contendo o BHT (butil-hidroxi-tolueno). Lange analisou o perfil de estabilidade pela observação das características organolépticas, determinação do pH e espalhabilidade, e atividade antioxidante através do teste com o radical livre 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH). Em relação à análise preliminar da estabilidade da formulação contendo BHT (EBHT) e daquela contendo resveratrol (ER), através da centrifugação das formulações, ambas apresentaram-se estáveis, não sendo necessária a reformulação para a continuidade do estudo (LANGE, 2009).

Os resultados obtidos por Lange demonstraram que a EBHT apresenta estabilidade superior em relação à ER, quando ambas são submetidas a altas temperaturas (45° C). Na avaliação da espalhabilidade de ambas as formulações, nas diversas condições de armazenamento, no decorrer dos 60 dias, a EBHT apresentou maiores valores de espalhabilidade. Cabe ressaltar que a espalhabilidade foi originalmente superior, o que já era esperado, já que a ER apresentava maior teor de sólidos na sua formulação, devido à incorporação do extrato seco contendo resveratrol. Na avaliação da atividade antioxidante, o emprego do resveratrol justifica-se por ter sido observada sua diferenciada ação na formulação ER em relação à EBHT, que, mesmo após perda de parte de seu potencial antioxidante, quando submetida ao calor,

mostrou-se superior ao BHT. Sendo assim, o desenvolvimento de formulações cosméticas contendo resveratrol como antioxidante mostra-se uma alternativa viável, devido a sua notável superioridade em relação ao antioxidante sintético BHT. Entretanto, é mais aconselhável a utilização de extratos com maiores teores de resveratrol ou da molécula de forma isolada, para que sejam minimizados os efeitos de outras substâncias que constituem os extratos, como por exemplo, excipientes, nas características físico-químicas, bem como na estabilidade da formulação cosmética (LANGE, 2009).

Dentre os vários usos mais recentes das emulsões podemos destacar o uso para direcionamento de fármaco. Porém é necessário que se leve em consideração a especificidade do fármaco, sendo este um pré-requisito muito importante para qualquer terapia farmacológica. É ideal para entrega de fármaco fazê-lo somente no tecido/órgão doente e não afetando os outros tecidos que não estão doentes (targeting ou direcionamento de fármacos). O direcionamento do fármaco está totalmente relacionado com o tamanho das gotículas e a dimensão da distribuição. Logo quando as dimensões são reduzidas para além de conseguirem passar através de finos capilares, têm um maior tempo em circulação, maior capacidade de ligação e acumulação no local desejado, provocando assim uma menor reação inflamatória e resposta imune. Se as dimensões das gotículas forem homogêneas (monodispersas) vai permitir que haja um maior controlo sobre a libertação da dose do fármaco encapsulado assim como uma melhor biocompatibilidade (SANTOS, 2011).

Segundo estudos realizados por Khan (2006), as emulsões foram feitas para mascarar o gosto dos fármacos amargos e de alimentos. Fármacos amargos e solúveis em água poderão ser incorporados na fase aquosa interna da emulsão, levando ao mascaramento do sabor amargo do fármaco. Em um outro estudo realizado por ele, uma emulsão estável preparada com hemoglobina (Hb/O/A) foi feita para simular as propriedades dos glóbulos vermelhos do sangue. As emulsões servem de membrana líquida através da qual os gases (O_2 e CO_2) são trocados com a hemoglobina incorporada na fase aquosa interna. Desta forma, esta abordagem poderá ainda ser utilizada no futuro, onde serão utilizando emulsões do tipo múltiplas como substituto do sangue.

Outra área em estudo é o uso de emulsão em nutracêuticos, estes conhecidos como alimentos que apresentam propriedades benéficas além das nutricionais básicas, sendo apresentados na forma de alimentos comuns. São consumidos em dietas convencionais, mas demonstram capacidade de regular funções corporais de forma a auxiliar na proteção contra doenças como hipertensão, diabetes, câncer, osteoporose e coronariopatias. Alimentos funcionais são todos os alimentos ou bebidas que, consumidos na alimentação cotidiana, podem trazer benefícios fisiológicos específicos, graças à presença de ingredientes fisiologicamente saudáveis. Atualmente, existe uma grande pesquisa e procura de veículos comestíveis com a capacidade de encapsular, proteger e libertar lípidos bioativos e outros compostos como vitaminas, antioxidantes, péptidos, aromas, cores, minerais e conservantes, sendo as emulsões múltiplas (A/O/A) uma das mais estudadas. Indústrias interessadas nestes sistemas, variam desde a farmacêutica, a alimentar e mesmo a médica. Os lípidos bioativos que na indústria alimentar são incorporados nestes sistemas incluem os ácidos gordos, carotenoides e fitoesteróis. Um veículo comestível deve cumprir diversos requisitos. Dentre elas encapsular uma quantidade apreciável do componente funcional de uma forma que seja facilmente incorporado nos sistemas alimentares; o veículo pode ter de proteger o componente funcional de degradação química (oxidação por exemplo) para que este permaneça em seu estado ativo; o veículo pode ter que libertar o componente funcional num determinado local de ação, a uma taxa controlada e/ou em resposta a um ambiente específico (por exemplo pH, força iônica ou temperatura); o veículo deve ser compatível com o alimento específico matriz que o rodeia, o veículo deve ser resistente aos vários tipos de condições ambientais que um alimento está sujeito durante sua produção, armazenamento, consumo e transporte (MORAES, 2006; SANTOS, 2011).

O fato de serem veículos comestíveis leva a causar restrições acerca do tipo de ingredientes e das operações de tratamento que podem ser usados para criar a emulsão, e apesar do potencial destes sistemas há poucos exemplos de emulsões a serem usadas em produtos comparação com outros sistemas, apresentam uma proteção de substâncias frágeis e ainda a possibilidade de combinar substâncias incompatíveis num produto. Recentemente, emulsões O/A/O têm sido utilizadas com mais frequência neste

tipo de sistemas devido à sua maior oclusividade, durabilidade na pele, aceitabilidade e maior capacidade de retenção da substância ativa na epiderme comparativamente com as emulsões A/O (MORAES, 2006; SANTOS, 2011).

Na área cosmética as emulsões são uma das principais formas e muito úteis, e vem ganhando destaque também em produtos de higiene pessoal. Para o desenvolvimento de novos produtos cosméticos é importante que este apresente o efeito sobre a hidratação da pele. Hidratantes cosméticos são formulações complexas, destinados a manter o conteúdo de água na pele entre 10% e 30%, uma vez que a hidratação cutânea é essencial para manter a função barreira íntegra, percebida tatilmente como suave, macia, delicada. Desta forma, hidratação refere-se à variação da perda transepidérmica de água após a aplicação do produto hidratante. Assim, a função dos cosméticos hidratantes é minimizar os efeitos da perda dos lipídios epidermais da barreira da pele, através da ação de agentes umectantes e emolientes, integrantes da composição dos hidratantes. Produtos cosméticos com ação hidratante podem ser constituídos de umectantes, óleos, lipídeos, material aquoso, tensoativos e outros. Os constituintes dos óleos têm ação emoliente e promovem a oclusão da superfície da pele hidratando-a, pois, ocorre retenção de material hídrico, o fator fisiológico é normalmente regulado prevenindo o ressecamento da mesma. Os óleos, umectantes e emolientes contribuem para a hidratação e suavidade da pele. Por isso pesquisas recentes sobre sistemas emulsionados em produtos cosméticos e farmacêuticos, vem ganhando espaço, devido à capacidade das estruturas lamelares aumentarem a hidratação relativa da pele e auxiliar na estabilidade do sistema. Nos últimos anos as emulsões vem sendo fonte de estudo e pesquisar de novas incorporações, onde a maioria das formulações têm como base tanto emulsões O/A como emulsões A/O. Formulações como protetores solares, creme para as mãos, cremes de barbear, perfumes são preparados com fins nutritivos, hidratantes e protetores na ciência dos cosméticos, sendo baseados nos sistemas de emulsões (TOPAN,2012).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como podemos constatar nessa revisão efetuada, as emulsões são veículos com inúmeras vantagens perante tantas outras formulações. Estes sistemas possibilitam a administração por várias vias (como a parentérica, tópica e oral), possuem a capacidade de encapsular compostos com diferente polaridade, se adaptam a diferentes modos de liberação dos fármacos, são práticas, custo baixo e bem aceitas pelos consumidores. Sua principal desvantagem está relacionada a sua facilidade de degradação, o que necessita de um maior cuidado e atenção a esse sistema estudado.

No entanto, as inúmeras vantagens confirmam o quanto elas são interessantes na terapia de pacientes desde pediátricos até geriátricos e são capazes de solucionar numerosos problemas farmacotécnicos, desde a baixa solubilidade de certos fármacos até a melhoria de sua biodisponibilidade.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

ALLEN Jr., Loyd, V.; ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ALLEN, Loyd V. The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding. Washington, D.C.: American Pharmaceutical Association, 1998.

ALMEIDA, M. E., Preparação de Emulsões Submicrométricas: Aspectos Teóricos sobre os Métodos Empregados na Atualidade, Latin American Journal of Pharmacy , (formerly Acta Farmacéutica Bonaerense) , Lat. Am. J. Pharm. 27 (5): 780-8 (2008).

ANDRADE, F.F. Desenvolvimento e avaliação de cristais líquidos obtidos em emulsões O/A à base de óleo de andiroba e éster fosfórico. 2008. 115f. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

ANSEL, H., Popovich, N., Allen, L. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos, São Paulo, 2007

ARAÚJO, J. M. A. Química de alimentos: teoria e prática. Editora UFV, Viçosa: 1999.

AULTON, Michael E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BRASIL. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. Anvisa. Brasília: Anvisa, 2004. v.1, p.52.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005. “Guia para Realização de Estudos de Estabilidade”.

BEZERRA, S.V.; REBELLO, T. Guia de Produtos Cosméticos. 3ª edição. São Paulo: Editora SENAC. São Paulo, 2001.

CAMARGO, M. F. P. de , Desenvolvimento de nanoemulsões à base de óleo de maracujá (*Passiflora edulis*) e óleo essencial de lavanda (*Lavandula officinalis*) e avaliação da atividade antiinflamatória tópica , Universidade de São, Ribeirão Preto , 2008

CAÇÃO, M.; FERNANDES, F. B.; CHORILLI, M. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade físico-química de formulações despigmentantes acrescidas de ácido glicólico contendo pectina como espessante. Rev. Bras. Farm. 90 (3): 272- 280, 2009.

DIAVAO, S. N. C. Estudo de Parâmetros de Estabilidade de Emulsões Cosméticas, *Cosmetics & Toiletries* (Brasil), v. 31, p. 50-55, 2009.

FERREIRA, A. O. Guia Prático da Farmácia Magistral. 2ª edição. Juiz de Fora, 2002.

FLORENCE, A. T. Princípios Físico-Químicos em Farmácia. São Paulo: Edusp, 2003.

FORMARIZ, T. P. , Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos, *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* , *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* , vol. 41, n. 03, jul./set., 2005.

HILL, S. E. Emulsions. In: HALL, G.M. *Methods of testing protein functionality*. 1. ed. London: Chapman e Hall, 1996. p. 153-185.

KHAN, A. Y., Talegaonkar, S., Iqbal, Z., Ahmed, F. J. e Khar, R. K. (2006). Multiple emulsions: an overview. *Curr Drug Deliv*, 3, 429-43.

KNOLTON, E. D. A Microscopic and Macroscopic Study of Dense Emulsion Rheology. 151 f. Tese (PhD in Chemical Engineering) – Department of Chemical Engineering, University of California, Santa Barbara, 2006.

LACHMAN, L., Liederman, H. A. e Kanig, J. L. (2001). The theory and practice of industrial pharmacy, Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

LANGE, M. K. , Avaliação da estabilidade e atividade antioxidante de uma emulsão base não-iônica contendo resveratrol , Brazilian Journal of ,Pharmaceutical Sciences , vol. 45, n. 1, jan./mar., 2009 .

LIMA, C. G.; VILELA, A. F. G.; SILVA, A. A. S.; PIANNOVSKI, A. R.; SILVA, K. K.; CARVALHO, V. F. M.; MUSIS, C. R.; MACHADO, S. R. P.; FERRARI, M. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões O/A contendo óleo de babaçu (*Orbignya oleifera*). Revista Brasileira de Farmácia, Rio de Janeiro, 89, 239-245, 2008.

MARTINA, M.C. (2005). Introducción a la dermofarmácia y a la cosmetologia, Zaragoza, Editorial Acribia, S.A.

MASSON, D.S. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade físico-química de emulsões O/A quanto à variação de umectantes e à adição de ativos despigmentantes. 2005. 163f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

MENDONÇA, C.C., Emulsões O/A contendo Cetoconazol 2,0%: avaliação da estabilidade acelerada e estudos de liberação in vitro, Rev Ciênc Farm Básica Apl.,2009;30(1):35-46 ISSN 1808-4532, Universidade de Cuiabá, UNIC, Cuiabá, MT, Brasil. , 2008 .

MILAN, A. L. K.; MILÃO, D.; SOUTO, A. A.; CORTE, T. W. F. Estudo da Hidratação da pele por emulsões cosméticas para xerose e sua estabilidade

por reologia. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. vol. 43, n. 4, out./dez., 2007.

MORAIS, G. G., Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de emulsões O/A com cristais líquidos acrescidas de xantina para tratamento da hidrolipodistrofia ginóide (celulite), Ribeirão Preto, 2006

MORAES, F. P., ALIMENTOS FUNCIONAIS E NUTRACÊUTICOS: DEFINIÇÕES, LEGISLAÇÃO E BENEFÍCIOS À SAÚDE. Revista Eletrônica de Farmácia Vol 3(2), 109-122, 2006.

MYERS, D. Surfaces, Interfaces, and Colloids: Principles and Applications. 2.ed. New York: John Wiley & Sons, 1999. p. 253-293

NETZ, P. A.; ORTEGA, G. G. Fundamentos de Físico-Química: uma abordagem conceitual para as Ciências Farmacêuticas. Porto Alegre: Artmed, 2002.

OLIVEIRA. A. G., Maria Virgínia Scarpa, Marcos Antonio Correa, Luciane Flávia Rodrigues Cera e Thalita Pedroni Formariz MICROEMULSÕES: ESTRUTURA E APLICAÇÕES COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS, Departamento de Fármacos e Medicamentos, *Quim. Nova*, Vol. 27, No. 1, 131-138, 2004

PRESTES, P. S. Desenvolvimento de sistemas nanoestruturados: caracterização físico-química. 2006. Programas Institucionais de Iniciação Científica Faculdade de Ciências da Saúde de Piracicaba, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba, 2006

PINHO, J. J. R. G.; STORPIRTIS S. Formação e estabilidade física das emulsões. *Cosmet. Toiletries*, São Paulo, 10, 44-46, 50-54, 1998.

PROENÇA, K. S.; OLIVEIRA, R. V. M.; GONÇALVES, M. M.; CHAUD, M. V.; VILA, M. M. D.C.Vila. Avaliação da estabilidade de emulsões O/A com fotoprotetores. *Rev. Bras. Farm.* 90 (2): 132-136, 2009

SANTOS, O. D. H.; CAMARGO, M. F. P.; ANDRADE, F. F.; ROCHA FILHO, P. A. Study of liquid-crystalline phase changes during evaporation in vegetable oil emulsions, *Journal of Dispersion Science and Technology*, New York, v. 27, n. 7. 2006.

SANTOS, F. R. A. Emulsões múltiplas: formulação, caracterização, estabilidade e aplicações, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 2011

SILVA, E. C.; SOARES, I. C. Tecnologia de emulsões. Cosmet. Toilet. (Ed. port.). São Paulo, v.8, n. 5, p.38-45, 1996.

SINKO, P. J. Martin: físico-farmácia e ciências farmacêuticas. 5ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2008.

TADROS, T. Application of rheology for assessment and prediction of the long-term physical stability of emulsions. *Advances in colloid and interface science*, v. 108- 109, p. 227-258, 2004.

THOMPSON, Judith E. A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. Porto Alegre: Artmed, 2006.

TOPAN, J. F., Emulsões à base de óleo de girassol (*Helianthus annus L.*) com cristal líquido: avaliação das propriedades físico-químicas e atividade cosmética , Ribeirão Preto , 2012

URBAN, M. C. C. Desenvolvimento de sistemas de liberação micro e nanoestruturados para administração cutânea do acetato de dexametasona. 2004. 136f. Dissertação — Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Araraquara

VIANNA, R. P. Filho, Aplicação de polissacarídeo em emulsão cosmética: análise reológica (Curitiba, 2008)

ZANIN, S. M. W.; MIGUEL, M. D.; CHIMELLI, M.; DALMAZ, A C. Parâmetros físicos no estudo da estabilidade das emulsões. Vis. Acad., v.2, n.2, p.47-58, 2001.

ZANON, A. B. Aspecto Teórico e prático sobre a avaliação da estabilidade de emulsão manipuladas em farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do sul, Porto Alegre, 2010